

Aus dem Kinderspital Aarau
(Leitender Arzt: P.D. Dr. Th. Baumann)

Kann der Morbus Morquio vom Gargoylismus als Morbus sui generis abgetrennt werden?

(Untersuchung an Hand von zwei eigenen Fällen
von Gargoylismus)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Otto Aegler

von Krattigen (Bern)



1951

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. E. Freudenberg

Tag der Promotion: 17. Mai 1950



Sonderdruck aus «Annales Paediatrici», Vol. 176, Nr. 3 (1951)

I. Zwei eigene Beobachtungen von Gargoylismus.

Innerhalb kurzer Zeit hatten wir Gelegenheit, zwei Fälle von Dysostosis multiplex Pfaundler-Hurler (Syn.: Gargoylismus, Dysostotische Idiotie, Osteoarthropathie, familiär-dysostotischer Zwergwuchs usw.) beobachten zu können.

FALL 1. Krankengeschichte der K. Gertrud, 7¹⁰/₁₂ Jahre alt.

Familienanamnese: Die Eltern sind gesund über 3 Generationen, sicher nicht blutsverwandt. Keine Knochenerkrankungen oder großen Köpfe in der Verwandtschaft. Pat. ist das erste Kind, drei jüngere Geschwister sind völlig normal.

Gravidität: Völlig normal. Außer einem Ischias keine Erkrankung der Mutter.

Geburt: 14 Tage vor Termin, normaler Verlauf. Gewicht ca. 2500 g, Länge ca. 50 cm.

Von Geburt an grobes, plumpes Gesicht; bald darauf Nabelbruch; das Kind

war immer wenig lebhaft, stark anfällig für katarrhalische Infekte und leicht ermüdbar. Intellektuelle Entwicklung von Anfang an normal. Mit ca. $\frac{1}{2}$ J. fielen den Eltern die plumpen Hände und Finger auf, letztere konnten nicht aktiv gestreckt werden. Statische Entwicklung leicht verzögert; Sitzen mit 10 Mt., erste Zähne mit 11 Mt., Gehen mit 18 Mt. In dieser Zeit bemerkten die Eltern, daß Ellbogen und Knie nicht ganz gestreckt werden konnten, im Schultergelenk auffällig verminderte Beweglichkeit.

Mit ca. $2\frac{1}{2}$ J. Pertussis.

Nie Klagen über Schmerzen in Gelenken oder Knochen. Keine Krankheiten mit Konvulsionen oder Bewußtseins-Störungen. Zahnersatz nach Ausfall der Milchzähne stark verzögert. Bei Schuleintritt mit $6\frac{1}{2}$ J. wurde eine doppelseitige Hornhauttrübung festgestellt, welche seither nicht wesentlich zunahm.

Wiederholte auswärtige ärztliche Behandlung. Infolge des von Anfang an großen Abdomens und der Skelettveränderungen wurde eine Rachitis, kombiniert mit Herterscher Erkrankung, angenommen. Therapie erfolglos. Mit ca. 3 J. Nabelbruch-Operation, mit $3\frac{1}{2}$ J. Operation wegen Recidivs und Rectusdiastase.

Darmfunktion immer normal. Abneigung gegen Süßigkeiten. Relativ viel Durst, das Kind verlangt täglich ca. 1 Liter Flüssigkeit. Alle Speisen werden gut ertragen, kein Kochsalzhunger.

Das Körperwachstum blieb von Geburt an leicht zurück. Vom 5. Lebensjahr an keine wesentliche Längenzunahme und keine Gewichtsvermehrung.

Psychisches Verhalten: Das Kind war immer etwas ängstlich, unselbständig, wegen des häßlichen Gesichtes scheu und zurückgezogen, spielte wenig mit andern Kindern.

Motorik: Wenig Spontanmotorik. Leichte Ermüdbarkeit beim Gehen, wahrscheinlich infolge der Hakenfüße. Wegen der steifen Finger Mühe beim Halten und Fassen von Gegenständen, kann sich nicht selbst ankleiden oder die Schuhe binden.

Intelligenz nach Aussage der Eltern und der Lehrerin altersgemäß.

Status mit $7^{10/12}$ J. (Abb. 1): Scheues, verschlossenes Kind mit *normaler Intelligenz*. Auffallend spärliche Spontanmotorik.

Körperbau gedrungen, großer Kopf, typische Gargoyl-Fratze, kurzer Hals, tiefer, breiter Thorax mit Harrisonscher Furche, großes Abdomen, relativ schlanke, etwas kurze Extremitäten.

Kopf: Angedeuteter Turmschädel. Hohe, überhängende Stirn, leicht vorgewölbte Parietalia, sehr große Processus mastoidei. Fontanelle geschlossen. Altes Gesicht. Nasenwurzel breit und tiefliegend, großer Augenabstand, leichter Exophthalmus, dicke Wangen und Lippen, plumper Unterkiefer. Die großen Ohren stehen etwas tief.

Augen (spezialärztl. Untersuchung Dr. Bock): Skleren etwas bläulich. Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Zarte Hornhaut-Trübung beidseits. Visus re.: 0,2; li.: 0,1. Pupillen rund, isochor, erweitern sich kaum auf Atropin.

Spaltlampe: Diffuse, zarte Hornhauttrübung, beidseits im hintern Abschnitt des Parenchyms mehr milchig, vorn mehr schneeflockenartig. Epi- und Endothel normal. Keine Präzipitate; gleichmäßige Dicke. Vorderkammer eher seicht. Sternzellen auf der Linse. Fundus o. B. Diagnose: Kongenitale Hornhauttrübung bei Gargoylismus.

Gehör- und Geruchssinn normal.

Mund: Vorhandene Milchzähne klein, grauschwärzlich, kariös. Von der 2. Dentition sind nur die 4 untern Incisivi vorhanden, diese sind klein, bläulich-weiß durchscheinend, mit deutlicher Dentikelzeichnung. Die Zunge ist etwas groß und fleischig, Rachen und Tonsillen o. B.

Hals: Kurz. Keine Struma, Umfang 31 cm.

Thorax: Umfang 57 cm. Herz und Lungen o. B.

Abdomen: Deutlich über Thoraxniveau. Umfang 63 cm. Zwei reizlose Operationsnarben. Tiefstand des Nabels. Die *Leber* überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger, Konsistenz weich, Rand scharf. Die Milz ist nicht palpabel, die Dämpfung ist deutlich vergrößert.

Wirbelsäule: Normale Form und Beweglichkeit. Die Lendenlordose ist ausgeprägt.

Extremitäten: Im Gegensatz zum plumpen Stamm auffallend schlank. Beweglichkeit im Schultergelenk in allen Richtungen hochgradig eingeschränkt, die Scapula geht von Anfang an mit, Armheben aktiv und passiv bis zur Horizontalen. Extension in Ellbogen- und Kniegelenken bis max. 160°, Flexion normal. Pro- und Supination der Hand stark eingeschränkt, Flexion und Extension in Hand- und Fußgelenken normal. Die Hände sind kurz und breit, die Finger kurz und plump. Alle Finger in mittelstarker Flexion, die aktive Beweglichkeit ist in allen Gelenken mit Ausnahme der Daumen sehr stark eingeschränkt, letztere können opponiert und leicht gebeugt werden, wodurch Greifbewegungen ermöglicht werden. Passive Flexion und Extension der Fingergelenke proximal leicht, distal mittelstark eingeschränkt. In den Hüftgelenken normale Exkursionen. Kniegelenksgegend leicht aufgetrieben, Genua valga. Der re. Unterschenkel ist leicht atrophisch, Umfang re. = 19 cm, li. = 20,2 cm. Bau der Füße plump, Hakenfuß beidseits, re. stärker als li. Gang etwas ungeschickt und leicht ermüdbar.

Nervensystem: Alle Hirnnerven o. B., ASR und PSR eher lebhaft, normales, symmetrisches Reflexbild, keine Pyramidenzeichen. BDR normal, symmetrisch. Chvostek und Radialisphänomen negativ.

Haut: Eher etwas trocken, schlaff. Keine Ödeme. Reichliches, dichtes, feines Kopfhaar. Normale Lanugobehaarung.

Muskulatur: Eher schwach entwickelt und leicht hypotonisch.

Lymphknoten: o. B.

Körpermaße:

Körperlänge	108 cm (— 11 cm)	Sitzhöhe	52 cm
Gewicht	18,6 kg (norm. ca. 25 kg)	Kopfumfang	53 cm
Brustumfang	57 cm	Bauchumfang	63 cm
Armlänge	40 cm	Handlänge	10,5 cm

Spina ilica ventr. — äuß. Knöchel 55,5 cm

Fußlänge li. = 15,5 cm, re. = 14,5 cm.

Übrige Befunde: Blutdruck 110/80, normale Urinbefunde. Blutbild: Nach anfänglicher Neutropenie und Lymphocytose annähernd Normalisierung. Je 0,5% Lymphoblasten und Promyelocyten. Normale Resistenz, WaR. = negativ.

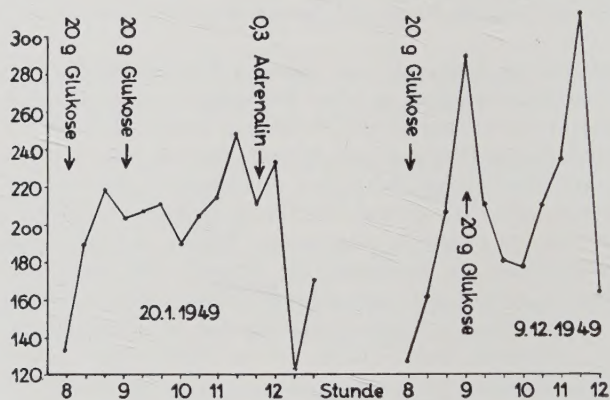
Sternalpunktion: normale Verhältnisse.

Blutchemische Werte:

		normal:
Fettsäure	468 mg %	(450—620)
Cholesterin	146 mg %	(100—200)
Esterquote	68 %	(60—70 %)
Anorg. Phosphate	4,4 mg %	(2,1—3,3)
Alkal. Phosphatase	6,1 E	(2—4 E)
Calcium	8,7 mg %	(9—11)

Nüchternblutzucker: 137 bzw. 128 bzw. 340 mg %.

Blutzuckerkurve nach Belastung:



Wir deuten diese Kurven im Sinne einer Labilität des Zuckerstoffwechsels. Basalstoffwechsel nach *Knipping* normal (—9 %).

Röntgenbefunde:

Schädel: Hirnschädel ovoid, Kalotte occipital verdickt, frontal stellenweise dünn. Sella tief, 12 : 12 mm, Proc. clinoidei ant. et post. klein und unregelmäßig. Dicke Mastoidfortsätze mit schwacher Pneumatisation. Coronarnaht leicht klaffend, deutliche Venenzeichnung frontal.

Wirbelsäule: Die Wirbelkörper sind in der ganzen Länge der Säule alle fast gleich groß, cervical breit, lumbal eher zu schmal. Gegenüber einem Vergleichsbild Abflachung pro Wirbelkörper um 0,5—0,6 cm. Vordere Konturen unregelmäßig konkav, Osteoporose.

Rippen: «Ruderrippen». Breite hinten 3—5 mm, an der Knochen-Knorpel-Grenze 11—12 mm. Claviculae eher etwas kurz und plump.

Schultergelenk: Pfanne sehr flach. Humerus-Köpfe schwer deformiert, unregelmäßige Epiphysenlinien, große, aufgetriebene Epiphysen, angedeutet pilzförmig.

Ellbogengelenke: wenig verändert.

Hände: Radius und Ulna distal porotisch; unregelmäßige, schräggestellte Epiphysenlinien. Beide Epiphysen sind sehr klein, unregelmäßig, porotisch. Re. 5, li. 6 kleine, porotische Handwurzelkerne (statt normal 9). (Abb. 2.) Metacarpalia und proximale Phalangen sehr dick, plump und porotisch. Zuspitzung im Sinne der «Zuckerhutform». Beugehaltung der Endphalangen, die distalen

Gelenkspalten sind fast überall sicher frei. Die beiden Metacarpalia der Daumen verhalten sich wie die Grundphalangen der übrigen Finger. Starke Porose.

Becken: Unregelmäßig gezähnelte Kontur der Darmbeinschaufeln.

Hüftgelenke: Pfannen sehr flach, Femurköpfe in Varusstellung, Epiphysen kaum verändert.

Kniegelenk: Außer Valgusstellung o. B. Die Füße zeigen ähnliche Veränderungen wie die Hände. Plumpe Calcanei. Das re. Naviculare hat Keilform, die Cuneiformia re. sind auffällig plump. Die Metatarsalia sind dick und kurz, das ganze Fußskelett ist stark porotisch.

Lange Röhrenknochen: Diaphysenlänge im Bereich der Norm. Die dem Knie- und Ellbogengelenk benachbarten Metaphysen sind etwas verbreitert. Radius und Ulna sind verdickt und in der ganzen Länge fast gleich dick. Die Corticalis ist überall verbreitert und dicht, an den Vorderarmknochen erscheint sie lamellenartig aufgelockert. Im Gegensatz zur großen Dicke der langen Diaphysen der oberen Extremität sind diejenigen der untern Extremität auffallend *wenig verändert*. Während die proximalen Anteile der Femora noch etwas plump sind, erscheinen Tibia und Fibula im *Bereich der Norm*.

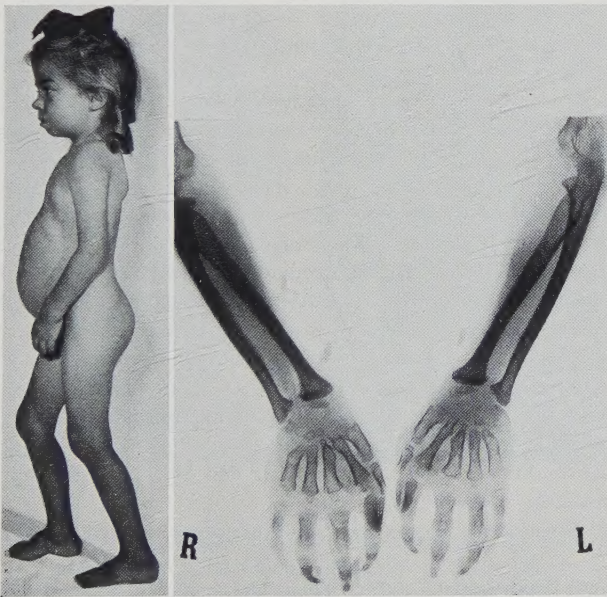


Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 1. K., Gertrud, Fall 1. Typischer Habitus. Großer plumper Kopf, kurzer Hals und Thorax, großes Abdomen und Beugehaltung der Knie-, Ellbogen- und Finger-gelenke. Fußdeformität. Die Gargoylfratze kommt nur wenig zum Ausdruck.

Abb. 2. K., Gertrud, Fall 1. Leichte Verdickung von Radius- und Ulnadiaphysen, Verdickung der Corticalis. Unregelmäßige, schräggestellte Epiphysenlinien. Handwurzelkerne zahlen- wie auch größenmäßig reduziert. Zuckerhutform der Phalangen mit typischer Osteoporose.

FALL 2. Krankengeschichte der S. Gisela, 1^{11/12} Jahre alt.

Familienanamnese: Eltern und ein 5jähr. Bruder gesund. Keine ähnliche Erkrankung in der Familie. Die Stammbaumforschung ergab die Herkunft beider elterlicher Linien aus derselben, kleinen Juragemeinde. Trotzdem wir innerhalb der letzten 3 Generationen keine Verbindung beider Familien feststellen konnten, erscheint uns eine Blutsverwandtschaft als höchst wahrscheinlich.

Gravidität: bis 5. Mt. labii, mit Blutungen. Keine Erkrankung der Mutter. Geburt: Am Termin, normaler Verlauf, Gewicht 2250 g.

Entwicklung: In den ersten 8 Mt. normal und unauffällig, seither gehäufte Otitiden und katarrhalische Infekte, Karcheln. Mit 8 Mt. Adenotomie. Mit 10 Mt. Pertussis. Lächeln mit 10 Wochen, Sitzen mit 6, selbstständiges Gehen mit 18 Mt., einzelne Worte mit 18 Mt. Keine Zahnentwicklung.

Mit 20 Mt. Fieber, Schnupfen, Zittern der Beine, während einiger Wochen Weigerung zu Gehen oder Stehen. Nach Angaben der Eltern entwickelte sich in wenigen Wochen eine starke Vorwölbung der Fontanelle, anschließend während kurzer Zeit erneutes Gehen. Mit 22 Mt. schwere Otitis media beidseits mit Paracentese beidseits.

Status (23 Mt.): Sehr schwieriges Kind, schreit bei jeder Untersuchung. Sicherer Intelligenzdefekt. Sitzt, steht und geht nur mit Führung beider Hände. Körperproportionen unauffällig, etwas großer Kopf mit Vorbuchtung der hohen, engen Stirn und der Schläfen. Schädelknochen hart. Die Fontanelle ist gipfelartig prominent (Abb. 3), die Fontanelle weit offen, nicht gespannt. Große Mastoidfortsätze. Das Gesicht ist alt und plump, typischer Gargoyl mit breiter Sattelnase, etwas weitem Augenabstand, massigen Wangen und Lippen.

Augen: Exophthalmus beidseits. Fixieren von Gegenständen. Pupillen rund, isochor. Reaktion auf Licht und Konvergenz. Kaum Erweiterung auf Atropin. Cornea diffus zart trüb, bei Spaltlampenuntersuchung verminderte Durchsichtigkeit des gesamten Parenchyms bei intaktem Epi- und Endothel. Keine Entzündungszeichen. Linsen und Fundi, soweit prüfbar, normal.

Ohren: Reaktion auf Lärm. Status nach Otitis media mit Paracentese beidseits.

Mund: Keine Zähne. Zunge nicht vergrößert, ogivaler Gaumen, Tonsillen, Pharynx und Larynx o. B.

Hals: Etwas kurz. Kleine Drüsen hinter den Sternocleid. Thyreoidea bei Palpation normal.

Thorax: Etwas gedrungener Bau und Harrisonsche Furche, Herz und Lungen o. B.

Abdomen: Groß, schlaff, aufgetrieben, kleine Nabelhernie. Die Leber überragt den Rippenbogen um gut 2 QF., Konsistenz leicht vermehrt. Milz eben palpabel.

Extremitäten: Normale Proportionen. Aktive Beweglichkeit nicht prüfbar. Beweglichkeit passiv im Schultergelenk in allen Richtungen wesentlich eingeschränkt, die Scapulae gehen sehr rasch mit. Armheben bis etwas über die Horizontale möglich. Ellbogen- und Kniegelenk leicht aufgetrieben. Extension passiv nur bis ca. 165°. Hände plump und kurz. Finger in Beugehaltung, passiv in den Endgelenken nicht streckbar. Bau der Füße etwas plump. Passive Beweglichkeit in Hand-, Hüft- und Sprunggelenken normal.

Wirbelsäule: Leichte dorso-lumbale Kyphose.

Haut: Feucht, etwas schlaff. Kopfbehaarung reichlich, Haar fein. Keine Hypertrichose. Fingernägel dünn, angedeutete Uhrglasform. Starker Dermographismus ruber.

Muskulatur: Eher schwach entwickelt. Normotonus.

Drüsen: o. B.

Nervensystem: Hirnnerven, soweit prüfbar, alle o. B. Sehnenreflexe lebhaft, Schutzreflexe normal, keine Pyramidenzeichen, Facialis- und Ulnariszeichen nicht vorhanden.

E.E.G.: Schwere generalisierte Abnormität ohne vermehrtes Maximum. Deutung: Diffuser Prozeß?

Liquor: Gesamteiweiß 11 mg %, 9/3 Zellen, normale Kurven.

Ventriculographie: Hydrocephalus internus (Abb. 3) mittelschweren Grades. Etwas asymmetrische Erweiterung der Seitenventrikel und des 3. und 4. Ventrikels. Fontanelle gegen vulkanartig erhaben.

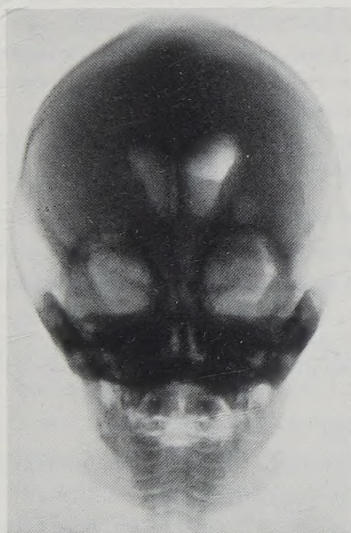


Abb. 3.



Abb. 4.

Abb. 3. S., Gisela, Fall 2. Ventriculogramm. Beachte neben der Erweiterung der Ventrikel auch die Gegend der großen Fontanelle.

Abb. 4. S., Gisela, Fall 2. Leichte Kyphose im obern Lendenbereich. Normale Größe der Wirbelkörper bei leicht ovoider Form.

Körpermaße:

Körperlänge	81 cm (— 3 cm)	Sitzhöhe	50 cm
Gewicht	12 kg (normal)	Kopfumfang	50 cm
Brustumfang	54,5 cm	Bauchumfang	56,5 cm
Armlänge	31 cm	Handlänge	9 cm

Spina ilica ventr. — Malleol. ext. 36,5 cm

Fußlänge 11 cm.

Laborbefunde: Sternalpunktion praktisch normal.

Blutstatus: Hgb. 73%, Erythro. 3,94 Mill., F. J. 0,93, Reticulocyten 16‰. Leichte Leukocytose mit Lymphcytose von 80%. Calcium, P, Phosphatase, Cholesterin und Ester im Bereich der Norm. Normale Ergebnisse der Cholesterinbelastung. WaR. = negativ.

Probeexcision der Leber: ergibt Lipoidspeicherung. Normale Struktur. Die Leberzellen sind bei Lipoidfärbung mit großen und kleinen sudanophilen Fetttröpfchen gefüllt. Das Bindegewebe der Glissonschen Scheiden ist zart und zeigt einige lymphocytäre Infiltrate.

Untersuchung des ungefärbten Schnittes im Polarisations-Mikroskop ergibt doppelbrechende, z. T. runde, z. T. nadelförmige Kristalle in den Leberzellen (Prof. v. Albertini, Chef des Histo-patholog. Institutes der Universität Zürich).

Blutzuckerbelastungskurve: Zu tiefer, hyperglykämischer Durchschnittswert von 93 mg% (norm. 110 mg%) bei fehlendem Staub-Effekt.

Röntgenbefunde:

Schädelaufnahme: Eigenartig viereckige Form. Frontalnaht leicht offen. Schuhförmige Sella, 18 mm lang, 9 mm tief. Mächtige Porose bes. der vordern Schädelbasis und des Gesichtsschädels. Fontanelle gegen kraterartig erhaben.

Hände: Plumpe, dicke Metacarpalia und proximale Phalangen mit starker Osteoporose. Je 2 kleine Handwurzelknochenkerne.

Lange Diaphysen, plump, mit dicker Corticalis, Metaphysen z. T. leicht verbreitert, Epiphysen normal bis unregelmäßig, z. T. schwer deformiert, klein.

Claviculae dick, kurz und plump.

Coxae valgae beidseits.

Wirbelsäule: Kyphose im untern Brust- und obern Lendenbereich. Wirbelkörper normal groß, kaum angedeutete Angelhakenform von L₁ und L₂. Form der Wirbelkörper leicht ovoid (Abb. 4).

Rippen: Dorsal schlank, gegen das sternale Ende rudernartig verbreitert.

Füße: Etwas plumpe Tarsalia, die Metatarsalia verhalten sich wie die Metacarpalia.

Zusammenfassung beider Fälle.

Es handelt sich hier um 2 klassische Frühfälle von Gargoylismus mit vollständig ausgebildeter Symptomatik:

Typischer Habitus mit Kleinwuchs, großem Kopf mit häßlich-plumpem Gesicht, kurzem Hals, gedrungenem Thorax. Die Bewegungseinschränkungen von Schulter, Ellbogen, Knien und vor allem die frostklammen Finger sind stark ausgeprägt.

Beide Fälle zeigen sichere Symptome einer Lipoidspeicherung: So finden wir die für den Gargoylismus klassische Cornealdystrophie, beim 2j. Pat. ferner eine Hepatosplenomegalie mäßigen Grades und eine wahrscheinliche Oligophrenie.

Beim 8j. Mädchen konnten wir nur eine Hepatomegalie nachweisen, während die sonst typische Milzvergrößerung und vor allem die *Idiotie* fehlen.

Röntgenologisch ließ sich die Dysostose in Form von Defekten

und Deformationen der Epiphysen, der Verbreiterung der Metaphysen und der Verplumpung der Diaphysen eindeutig nachweisen. Interessant ist vor allem beim ältern Pat. die gleichzeitige starke größen- und *zahlenmäßige* Reduktion der Kerne der Handwurzel und ferner die Tatsache, daß die langen Diaphysen der obern Extremität viel stärker verändert sind als diejenigen der untern Extremität.

Trotz der in einem Fall auch bioptisch sichergestellten Lipoidose konnten keine pathologischen Blutwerte erhoben werden, insbesondere waren die Gesamtlipoide und das Cholesterin auch bei Belastung normal.

Einen Teil der Befunde verdanken wir den Herren Prof. Dr. H. Kragenbühl, Chefarzt der Neurochirurg. Klinik Zürich, und P. D. Dr. H. Zellweger, Oberarzt der Kinderklinik der Universität Zürich.

II. Literaturüberblick.

Die ersten Beschreibungen des hier beschriebenen Dysostose-Syndroms gehen auf die Jahre 1907 (*Berkhan*) bzw. 1917 (*Hunter*) zurück. 1919 folgte die Publikation von *Gertrud Hurler* über 2 Fälle der Pfaunderschen Klinik, wo unter der Bezeichnung «Dysostosis multiplex» der selbständige Charakter der Krankheit erkannt wurde. In den Jahren 1927 und 1935 erschienen, noch in Unkenntnis derselben, die Arbeiten von *Morquio*. In der seither recht umfangreich gewordenen Literatur, die etwa 100 Fälle umfaßt, finden wir viele Gegensätze sowohl betreffend Diagnose und Bezeichnung wie auch betr. Einordnung in die Gruppe der familiärdysostotischen Krankheiten. Ursache davon ist wohl einerseits mangelhafte Kenntnis, dann aber vor allem die Polysymptomatik der an sich seltenen Krankheitsbilder mit sehr starker Variabilität der Einzelercheinungen. Diese führte zu einer unübersehbaren Menge von Veröffentlichungen über verschiedene «Typen» der Dysostosis enchondralis epi-metaphysaria. Wir beschränken uns hier wissentlich auf die Früh- und Spätform der Pfaundler-Hurlerschen Krankheit (= PHK, Synonyme: Gargoylismus, Dysostosis multiplex) und auf die Morquiosche Krankheit (MK), die hier diskutiert und einander gegenübergestellt werden sollen. Ausführliche, zusammenfassende Arbeiten über Kasuistik, pathologisch-anatomische Befunde und Differentialdiagnose finden wir bei *Liebenam*, *Wolff*, *de Rudder* und vor allem bei *Ullrich*, weshalb

wir auf eine Wiederholung derselben so weit als möglich verzichten.

III. Der Gargoylismus.

Er ist in seiner *Früh- und Spätform* gekennzeichnet durch 2 Leitsyndrome: Dysostose-Dysdesmose-Syndrom und Lipoidose-Syndrom.

A. Das Dysostose-Dysdesmose-Syndrom.

Es äußert sich im wesentlichen

a) in einer Verkürzung und Deformierung des Stammes infolge oft starker Abflachung der Wirbelkörper, mit dorsolumbalen Kyphose infolge Defektbildung vor allem an der oberen Lumbalwirbelsäule (Angelhakenform der Wirbelkörper). Entsprechend der Verkürzung des Thorax oft starke Deformation des Sternums im Sinne von Einziehung, Verbiegung oder Vorbuchtung.

b) In Deformierung der Extremitäten durch Störung vor allem der enchondralen Verknöcherung mit Veränderungen der Epiphyse, weniger der Diaphyse. Die Epiphysen können groß oder klein sein, häufig zeigen sie Deformierungen oder Defekte. Die Epiphysenlinien sind unregelmäßig, die Metaphysen in der Regel breit. Infolge von Verschmälerung und Subluxationsstellung in einzelnen Gelenken schließt Schinz in seinem Falle auch auf Defektbildung der Gelenkknorpel. Die langen Diaphysen sind häufig kurz und plump mit dicker Corticalis und zeigen zuweilen einen Perioststreifen, oder sie sind normal bis dünn. Verbiegungen der langen Diaphysen in leichtem Grade kommen vor.

Die Metacarpalia und proximalen Phalangen sind oft sehr dick, porotisch und zugespitzt (Zuckerhutform).

Aus all diesen Störungen ergeben sich klinisch, mit Übergängen bis zur Norm, dicke, plumpe Extremitäten, Auftreibung der Gelenkgegenden, Tatzenhände, Varus- oder Valgusstellungen der großen Gelenke mit Beweglichkeitseinschränkungen. Diese betreffen i. d. R. die Schultergelenke am stärksten und in allen Richtungen, während in Ellbogen- und Kniegelenken meist nur eine Streckhemmung mäßigen Grades besteht. Die Finger sind meist in einer fast fixierten, mittleren Beugehaltung, nur die Beweglichkeit des Daumens ist wenig eingeschränkt («frostklamme Finger»). Je nach dem Grad der Ausbildung der Handwurzelknochen finden wir im Handgelenk Überstreckbarkeit bis Extensions- und Flexionshemmung.

Trotzdem die röntgenologischen Untersuchungen oft fast normale Knochenverhältnisse zeigen können, sind die Bewegungseinschränkungen obligatorisch ausgebildet. Diese Diskrepanz läßt die Annahme zu, daß nicht nur eine Dysostose, sondern in maßgeblichem Anteil auch eine «Dysdesmose», eine abnorme Rigidität von Fascien und Gelenkbändern und eine «Verfilzung» des periartikulären Gewebes vorliegt, wie sie u. a. *Strauss*, *Merliss* und *Reiser* bei einem Spätfall der PHK gefunden haben. Diese Autoren sprechen deshalb von einer «Kollagenkrankheit» und stellten die Dysostose als Folge des rigiden Periosts mit ungleichmäßiger Druckschädigung vor allem der Epiphysen dar.

In unsern beiden Fällen sind z. B. die röntgenologischen Veränderungen der Fingergelenke *minimal*, so daß wir uns die schweren Bewegungseinschränkungen nicht nur als Folge der pathologischen Form der Phalangen, sondern *auch durch Rigidität* von Bändern und Sehnen, erklären mußten.

c) In Deformierung des Schädels. Dieser ist sehr häufig abnorm groß, oft von scapho- oder turrencephaler Form. Die Kalotte kann verdickt oder verdünnt sein. Infolge von Störungen der Verknöcherung der Schädelbasis kommt es zur Abflachung, Vertiefung oder Verbreiterung der Sella; das Gesichtsskelett zeigt Deformierungen und Defekte und ist auffällig plump. Klinisch können sich diese Veränderungen einmal in Erschwerung der Geburt durch die Kopfgröße, dann in Zusammenhang mit den plumpen Weichteilen in einer Deformierung des Gesichtes auswirken. Der Augenabstand ist groß. Die Nasenwurzel ist breit und eingesunken — das Bild des Hypertelorismus. Die Orbitae sind flach, Wangen und Lippen wulstig. Das Gesicht wird grotesk häßlich, zum Wasserspeiergesicht der gotischen Dome = Gargoyl. Die Dentition ist häufig verzögert, die Zähne können klein und grau oder normal sein.

Wir finden bei der PHK verschiedene histologische Befunde des erkrankten Skelettes. *Kny* beschreibt eine «äußerst geringe Intensität der resorptiven und appositionellen Vorgänge im Knochen, eine auffallend geringe Ausbildung der Knorpelwuchungszone; die Knorpelzellen liegen in unregelmäßigen Verbänden oder in Säulen von nur 2—3 Zellen. In den Wirbelkörpern ist das Knochengewebe z. T. durch Knorpel ersetzt».

Schmidt findet eine «ungenügende Wucherung der Epiphysenknorpel und ungenügende Markraumbildung; an Orten fehlenden

Säulenknorpels Abdeckung des Markraumes mit knöchernen Querbalken; mangelhafte enchondrale Knochenbildung besonders im Randgebiet, verzögertes Tempo von Resorption und Apposition der endo-periostalen Knochenbildung. Die Knochenkerne sind altersgemäß, aber viel zu klein».

Zusammenfassend äußert sich das dysostotische und dysdesmotische Syndrom in dem disproportionierten Kleinwuchs (Ausnahme: zu großer Patient z. B. von *Boldt*) mit großem, deformiertem Kopf, Gargoyl, kurzem Hals, gedrungenem Thorax, großem Abdomen, mehr oder weniger dicken, nur selten kurzen Extremitäten mit Beweglichkeitseinschränkung in den Schulter-, Ellbogen- und Kniegelenken, Tatzenhände mit beugekontrahierten, klammen Fingern. Mit Ausnahme der Bewegungsbehinderung sind alle Symptome inkonstant ausgeprägt mit allen Variationen bis zur Norm.

d) *Die Entwicklung* des dysostotischen Syndroms beginnt bei der Frühform z. T. schon intra-uterin (großer Kopf mit Geburtserschwerung), meist in den ersten 3 Lebensjahren mit Maximum beim Beginn des Gehens, bei den Spätfällen der PHK erst mit 3 bis 9 Jahren.

Meist fallen den Eltern zuerst der große Kopf, die krummen Finger oder auch die Verzögerung der statischen Entwicklung auf. Die beiden weitaus häufigsten Fehldiagnosen sind Kretinismus und Rachitis.

Nach einigen Jahren der Progredienz sistiert in der Regel der «Umbauprozess», die Veränderungen bleiben dann mehr oder weniger konstant.

B. Das Lipoidose-Syndrom.

Es äußert sich

a) in einer Cornealdystrophie, makroskopisch als diffuse Trübung, im Spaltlampenlicht als Unsumme von feinsten isolierten oder konfluierenden grauen Pünktchen oder «schneeflockenartigen Trübungen» im Parenchym imponierend. Sie bedingt in der Regel nur eine mäßige Visuseinbuße und wird deshalb oft erst spät bemerkt, ist aber, wenn vorhanden, ein *äußerst charakteristisches Symptom* der PHK.

Histologisch konnte *Zeeman* bei Silberimprägnation der Cornea eine feinkörnige Substanz intracellulär und interlamellär nachweisen, welche z. T. auch zu Rarefizierung und Verbreiterung der

Bowmanschen Membran führte. Diese Substanz färbte sich weder mit Hämatoxin noch mit Sudan III. Der Cornealbefund gleicht demjenigen von hypercholesterinämisch gemachten Kaninchen, woraus *Zeeman* die Identität des bei Gargoylismus gefundenen Lipoids mit Cholesterin folgert;

- b) in Schwachsinn bis Idiotie;
- c) in Hepatosplenomegalie, welche bei längerer Beobachtungsdauer beträchtlich variieren kann im Sinne der Zu- oder Abnahme;
- d) in Opticusatrophie;
- e) in zentraler Schwerhörigkeit bis Taubheit.

Der Charakter der vorliegenden Lipoidose ist bis heute sehr umstritten, vor allem, weil noch zu wenig chemisch-analytische Befunde bekannt geworden sind und die histologischen und histochemischen Befunde wesentliche Abweichungen voneinander aufweisen.

Die Zelleinlagerungen: Die histopathologischen Hirnbefunde bei Gargoylismus werden von vielen Autoren (*De Lange, Kny, Kressler* und *Aegerter, Ashby, Zierl*) übereinstimmend als identisch mit den Befunden bei der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie beschrieben. Die Ganglienzellen größerer Hirnbezirke sind groß, ballonförmig aufgetrieben, der Kern liegt exzentrisch, Nucleolus und Tigroidsubstanz sind reduziert oder verschwunden.

Das Plasma der Ganglienzellen ist ganz oder nur teilweise fein granuliert, Neurofibrillen und Glia sind intakt. Besonders stark sind die Basalganglien verändert, hier konnte *Ashby* auch freie, extrazelluläre Granula nachweisen.

Weitere intrazelluläre Einlagerungen wurden von einzelnen Autoren in Niere, Leber, Milz, Lymphknoten, Herzmuskel, Lungenalveolen, Gefäß-Adventitia, Hypophysenvorderlappen, Hoden, und einzig von *M. B. Schmidt* auch in den Zellen der Knorpelwuchersonne gefunden. Die veränderten Zellen waren z. T. granuliert, z. T. war das Plasma schaumig-wabig.

Färberisch verhielt sich die eingelagerte Substanz verschieden, so daß mehrere Autoren zur Annahme kommen, daß nicht ein, sondern mehrere Lipide nebeneinander vorliegen (*Ashby, Kressler* und *Aegerter*). Die histoanalytischen Diagnosen gehen deshalb weit auseinander: Cholesterin, Sphingomyelin, Kerasin, Phrenosin, unbekanntes Lipoid. In unserem Falle S. G. fand Prof. *v. Albertini* die Einlagerung von sudanophilen Fetttröpfchen in der Leber, eine histologische Diagnose der Lipoidart konnte nicht gestellt werden.

Blutchemisch ergeben sich verschieden hohe und vor allem im Einzelfall stark schwankende Cholesterinwerte von 80—550 mg % Gesamtcholesterin. Bei unsern beiden Fällen, wie bei den meisten auch in der Literatur beschriebenen, finden sich dagegen vollständig normale Blutlipoid- und Cholesterinwerte.

Chemisch-analytische Organbefunde wurden bisher nur durch *Tuthill*, *Strauss* und *Merliss* und *Reiser* erhoben. *Tuthill* beschreibt eine bescheidene Vermehrung der Gesamtcerebroside im Hirn, während im zweiten Fall in Hirn, Leber und Milz der Lipoidgehalt normal war. Dagegen fand sich hier in den Lymphknoten auffallend viel Gesamtfett (40 statt 20 %) bei niedrigem Phospholipoid- und hohem «Rest-Lipoid»-Gehalt. *Strauss*, *Merliss* und *Reiser* nehmen deshalb die Speicherung einer komplex gebundenen, chemisch nicht definierten Lipoidsubstanz vor allem im Reticulo-Endothel an.

Das Lipoidosesyndrom kann bei den Frühfällen der PHK in der Regel schon im 1. oder 2. Lebensjahr bei einer eingehenden klinischen Untersuchung festgestellt werden, und es ist relativ schwer, d. h. es zeigt verschiedene, stark ausgeprägte Manifestationen. *Wir finden aber alle Übergänge zur Spätform der PHK, wo die Lipoidose immer erst einige bis viele Jahre nach dem Beginn der dysostotischen Veränderungen klinisch erfaßt werden kann, immer nur leichten Grades ist und häufig nur in einer Cornealdystrophie oder in leichter Hepatomegalie besteht.* Bei manchen Fällen, die zur Frühform gerechnet werden, kommt es nach anfänglich normaler intellektueller Entwicklung zur regressiven Veränderung und in wenigen Jahren zur ausgesprochenen Idiotie.

C. Die akzessorischen Symptome.

Sie sind zum größten Teil als *sekundäre Veränderungen*, als Folge von Muskelhypotonie, Dysostose oder als Dysfunktion des endokrinen Systems, vor allem des Hypophysenvorderlappens (patholog. Befunde von *Kny*, *Kressler*, *Ashby*) aufzufassen.

So finden wir ein großes, schlaffes Abdomen mit Nabeltiefstand und Nabelhernie, massige Weichteile, vor allem im Gesicht, sehr starke Neigung zu katarrhalischen Infekten und Otitiden in den ersten Lebensjahren (wohl infolge des engen Nasenskelettes) schlaffe Haut, Hypertrichose, Uhrglasnägel, eine fleischige, massige Zunge, Verzögerung der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und leichte akromegaloide oder kretinoide Zeichen.

IV. *Morbus Morquio.*

Leitsymptom ist der mißgestaltete Zwergwuchs mit praktisch allen Erscheinungen des Dysostose-Dysdesmose-Syndroms der PHK. In der Regel fallen den Eltern an dem bisher normal entwickelten Kleinkind bei Beginn des Gehens zunehmende Deformationen und Bewegungseinschränkungen auf, die sich während einiger Jahre verschlimmern, dann konstant bleiben. Die Intelligenz ist normal, alle innern Organe sind o. B. Der Kopf ist normal groß, das Gesicht meist plump mit Andeutung des Gargoyls, der Hals ist kurz. Der Thorax ist häufig infolge starker Abflachung der Wirbelkörper kurz und deformiert. Die Bewegungseinschränkungen betreffen vor allem Schulter-, Ellbogen- und Fingergelenke.

Röntgenologisch zeigen sich schwache bis starke Defekte und Deformationen der Epiphysen, oft mit Verbreiterung der Metaphysengegend, weitgehende Reduktion der Handwurzelknochen, Abflachung der Wirbelkörper. Die Veränderungen von Schädelskelett und Diaphysen fehlen oder sind gering, die charakteristische Zuckerhutform der Phalangen der PHK ist bei der MK oft nur angedeutet.

Alle akzessorischen Symptome der PHK können auch bei der MK vorkommen, sie sind aber weniger konstant ausgebildet.

Zellweger und *Schaichet* beschreiben zwei Geschwister, bei welchen die MK mit Oligophrenie kombiniert ist.

Die Symptome der MK sind ebenso variabel in der Stärke der Ausprägung wie bei der PHK, einzig die charakteristischen Bewegungseinschränkungen und die größen- und zahlenmäßige Reduktion der Handwurzelknochen fehlen bisher in keinem Falle.

Bei der MK fehlt definitionsgemäß jedes zum mindesten rein klinisch wahrnehmbare Symptom der Lipoidose.

Wir konnten in der Literatur keine pathologisch-anatomischen Befunde auffinden. Nur *Zellweger* und *Schaichet* berichten über die Probeexcision aus dem Femur eines MK-Patienten, welche «nur etwas schmalen Säulenknorpel und beträchtlichen Knochenabbau in der periostalen Verknöcherung» ergab.

V. *Der familiär-dysostotische Kleinwuchs.*

Es stehen sich heute vor allem die Thesen von *de Rudder*, *Ullrich* und *Schinz* gegenüber.

TABELLE I.
Übersicht über die verschiedenen Erkrankungstypen.

Erkrankungs- typ	Autoren	Alter (Jahre) Geschlecht	Lipoidose						Kleinwuchs	Gesicht				Sella	Lange Diaphysen
			Intelligenz	Leber	Milz	Corneae	Gehör- defekt	Gargoyl		Plump	Kopfgröße	Kopfform			
Frühform PHK	1. <i>Liebenam</i>	13 ♀	o. B.	gr.	gr.	trüb	—	+	+	+	gr.	Scaphoc.	klein	o. B.	
	2. <i>Wolff</i>	8 ♂	Minus	gr.	gr.	trüb	+	+	+	+	gr.	o. B.	flach	z. T. plump	
	3. <i>Waardenburg</i>	5 ♀	Idiot	—	—	trüb	—	+	+	+	klein	Brachyc.	breit	o. B.	
	4. <i>Boldt</i>	3½ ♀	Minus	gr.	gr.	klar	—	—	+	+	gr.	Turrenc.	groß	z. T. plump	
	5. Eigener Fall K. G.	8 ♀	o. B.	gr.	—	trüb	—	+	+	+	gr.	Turrenc.	groß tief	z. T. etwas plump	
	6. Eigener Fall S. G.	2 ♀	Minus	gr.	gr.	trüb	—	+	+	+	gr.	Vor- gewölbte Stirn	flach, weit	z. T. etwas plump	
Spätform PHK	7. <i>Wiedemann</i>	11 ♀	o. B.	o. B.	o. B.	trüb	—	+	±	+	gr.	o. B.	o. B.	z. T. etwas plump	
	8. <i>Strauss, Merliss, Reiser</i>	29 ♂	o. B.	gr.	—	klar	—	+	+	+	gr.	Vor- gewölbte Stirn	o. B.	o. B.	
	9. <i>Scharf</i>	28 ♂	o. B.	o. B.	—	trüb	—	+	±	+	gr.	o. B.	«fast normal»	o. B.	
	10. <i>Schinz, Furt- wängler, Schmidt</i>	40 ♂	o. B.	n. B.	—	trüb	—	+	—	+	gr.	o. B.	± o. B.	± o. B.	
	11. id.	47 ♀	leicht dement	o. B.	—	trüb	—	+	—	+	gr.	o. B.	o. B.	± o. B.	
	12. <i>Lahdensuu</i>	38 ♂	o. B.	gr.	—	trüb	+	+	±	+	gr.	o. B.	weit, flach	o. B.	
Morquio	13. <i>Morquio</i>	14 ♀	o. B.	—	—	—	—	+	±	+	o. B.	o. B.	o. B.	z. T. dünn ungleiche Dicke	
	14. <i>Zellweger, Schaichet</i>	8 ♀	Minus	—	—	—	—	+	—	+	klein	Turrenc.	klein	schlank	
	15. <i>Neale, Hucknall</i>	6 ♂	o. B.	—	—	—	—	+	—	±	gr.	o. B.	?	z. T. leichte Verbiegun- gen	
	16. <i>Davies, Currier</i>	13 ♂	o. B.	—*	—*	—*	—	±	±	+	gr.	Scaphoc.	weit	± o. B.	
	17. id.	10 ♂	o. B.	—*	—*	—*	—	±	±	+	gr.	Scaphoc.	weit	± o. B.	

TABELLE I.

Übersicht über die verschiedenen Erkrankungstypen.

Syndrom		Entwicklung									
Metaphysen	Epiphysen	Bewegungs-Einschränk.	Carpalia	Wirbelsäule	Bei Geburt	Normal bis	Entw. versp.	Anamnese			
			Reduktion der Zahl	Klein, deform.	Flache W.-Körper	Lumbale Kyphose		Intellektuell	Statisch		
T. breit	z. T. platt, plump	+	—	+	±	—	gr. Kopf	10 Mt.	—	+	Wachstumsstillstand seit 7. J.
T. breit	unregelm., platt	+	+	+	+	+	4000 g	—	+	+	Rückstand ab Geburt
T. breit	unregelm., klein	+	+	+	?	+	o. B.	2 J.	+	—	Nach 2. J. Regression bis zur Idiotie
T. breit	z. T. klein, deform.	+	+	+	—	+	4500 g	—	+	+	6 cm zu groß! Rückstand ab Geburt
T. breit	z. T. unregelmäßig, def.	+	+	+	+	—	Gargoyl	—	—	±	Mit 1/2 J. «krumme Finger»
T. breit	z. T. klein, deform.	+	+	+	—	+	o. B.	8 Mt.	—	—	Keine Zahnentwicklung
aufgetrieben	z. T. klein, unregelm.	+	++	+	+	+	o. B.	ca. 3 J.	—	—	3 j. anschließ. an Polio (?) Kyphose und altes Gesicht. Cornealtr. nur in Spaltlp.
o. B.	o. B.	++	—	—	+	—	5200 g	9 J.	—	—	Nach 9. Jahr anschließend an Polio (?) «Umbau» des Körpers. Diskrepanz zw. Röntgenbefund und Bewegungseinschränkungen
etw. breit	z. T. schwer deform.	+	+	+	++	+	o. B.	?	—	—	Bald nach Geburt «große Brust». Proximale Carpalia fehlen
± o. B.	«Entwicklungs u. Verknöcherungshemmung»	+	+	+	+	—	o. B.	8 J.	—	—	Vom 8. J. an Deformation. Cornealtrübung m. ca. 30 J. manifest
± o. B.	«Entwicklungs u. Verknöcherungshemmung»	+	+	+	+	+	o. B.	4 J.	—	—	In Pubertät Verschlimmerung. Cornealtrübung mit ca. 40 J. manifest
z. T. breit	z. T. plump, breit	+	—	+	+	—	o. B.	4 1/2 J.	—	—	Cornealtrübung u. Schwerhörigkeit erst nach 9 J. Cornealtransplantation
z. T. breit	z. T. platt, deform., Defekte	+	++	+	+	+	o. B.	1 J.	—	—	Mit 1 J. zunehmende Thoraxdeformation
z. T. plump	z. T. aufgetrieben, z. T. klein	+	+	+	+	+	o. B.	—	+	—	Seit Geburt schlechte Gewichts- u. Längenzunahme
z. T. breit	z. T. klein, platt	++	+	—	++	+	o. B.	2 1/2 J.	—	—	EE, Zwillinge. Ab 2 1/2 J. zunehmende Thoraxdeform.
z. T. breit	verspätet	+	++	+	+	—	o. B.	1 J.	—	—	Geschwister*. Mit 6 bzw. 9 J. Hepatosplenomegalie, m. 10 bzw. 13 J. o. B. Trotz bilateralem Buphthalmus u. Iridectomie Corneae nicht erwähnt. Von Ullrich als PHK aufgefaßt
z. T. breit	zu klein	+	+	+	+	—	o. B.	1 J.	—	—	

Ullrich vertritt die Ansicht, daß die PHK und die MK auf monomerer pleiotroper Wirkung je eines verschiedenen Gens beruhen, während *de Rudder* für die rein dysostotische MK ein oder verschiedene Dysostosegene und für die PHK die echte Genkombination von einem derselben, mit einem Gen der klassischen Phosphatiddiathese verantwortlich macht. *Schinz* nimmt an, daß die PHK und die MK ein einheitliches klinisches Krankheitsbild mit identischen röntgenologischen Veränderungen und überdies wahrscheinlich auch eine recessive Erbkrankheit darstellen. Wenn wir uns an die klinische Einteilung von *de Rudder* und *Ullrich* halten, so differenzieren wir erstens eine Krankheitsform mit ausschließlich dysostotischem Syndrom ohne jedes Zeichen der Lipoidose, die MK, und zweitens ein Krankheitsbild mit Symptomen des Dysostose wie auch der Lipoidose, die PHK oder den Gargoylismus. Dieser teilt sich wieder auf in die schwerere Frühform mit relativ starker Ausbildung von Dysostose und Lipoidose, und in die Spätform, wo die leichte Lipoidose erst jahre- oder jahrzehntelang nach Beginn der nur selten schweren Dysostosesymptome auftreten kann. Viele Autoren, vor allem *Schinz* und *de Rudder*, betonen die Identität der röntgenologischen Veränderungen bei der PHK und der MK. Es wurden aber in letzter Zeit wiederholte Versuche einer Differentialdiagnose unternommen (*Fanconi, Zellweger, Wiedemann*).

Es ergibt sich bei der Durchsicht aller beschriebenen Fälle die Frage, ob an Hand der Symptomatologie eine exakte, eindeutige und absolut *klare Differenzierung zwischen PHK und MK* herausgearbeitet werden kann. *Daß dies nicht möglich ist, sollen die weiteren Ausführungen zeigen.*

In Tabelle I haben wir einige typische Vertreter der PHK und der MK einander gegenübergestellt. Die Auswahl erfolgte nur unter dem Gesichtspunkt einer möglichst guten Erfassung einiger diagnostisch wichtiger Symptome und der allgemeinen Entwicklung der Krankheitsbilder. Mehrere interessante Publikationen, wie z. B. diejenige von *Ruggles*, mußten wegen unvollständiger Beschreibung der Symptome vernachlässigt werden. Ferner wurden möglichst voneinander abweichende Fälle innerhalb einer Gruppe gewählt, um die klinische Streubreite jedes Krankheitsbildes zu demonstrieren.

TABELLE II.

Klinische Differentialdiagnose.

Symptom	Frühform der PHK	Spätform	Morquio
Disproportionierter Kleinwuchs:	Großer, oft deformierter Kopf, kurzer Hals, plumper Stamm mit oder ohne Thoraxdeformation, großes Abdomen, Extremitäten kurz und dick bis normal	Idem, oft weniger stark ausgeprägt, Kopfform i.d.R. normal	wie Spätform
Gargoyl-Fratze:	Proportional den Veränderungen des Gesichtsschädels und der Schädelbasis deutlich oder schwach	Alle Übergänge vom Gargoyl bis zu etwas plumpen Gesichtszügen mit Hypertelorismus	Normale bis plumpe Gesichtszüge
Lipoidose-Syndrom:	I.d.R. früh und stark auftretend, mit 2 oder mehr Manifestationen	Sehr spät, zwischen 9. und 40. J. auftretende Cornealtrübungen, selten andere Manifestationen	Eo ipso ausgeschlossen
Dysostose-Syndrom:	Bemerkt schon bei Geburt oder im 1.—2. J., meist stark ausgebildet. Tatzenhand und fixierte Beugehaltung der Finger	Beginn bald nach Geburt bis im 10. J. I.d.R. weniger schwer. Hände: wie Frühform oder Übergänge bis zur Norm	Beginn schon bei Geburt, meist im 1. bis 3. J., z. T. schwer ausgebildet
Akzessorische Symptome:	Fast regelmäßig ausgebildet	Oft vorhanden, selten ganz fehlend	Fakultativ, z. T. deutlich

Tabelle II zeigt eine zusammenfassende Charakterisierung der Früh- und Spätform der PHK und der MK, wie sie sich aus der detaillierten Symptomatologie der Fälle der Tabelle I ergibt.

A. Das Dysostose-Dysdesmose-Syndrom.

Der Hirnschädel zeigt beim Früh-PHK den typischen Befund eines charakteristisch stark verformten Schädels (s. Abb. 1 und 3), während beim Spät-PHK und MK der Hirnschädel meist groß, aber unauffällig konfiguriert erscheint.

Der Gesichtsschädel kann bei allen 3 Krankheitsbildern identisch aussehen, wobei die breite Nasenwurzel, der Hypertelorismus und die stark entwickelten Kiefer besonders hervorzuheben sind.

Dabei ist allerdings im großen und ganzen die Gargoyl-Fratze beim Spät-PHK und MK weniger ausgeprägt, d. h. die Gesichtszüge machen einen mehr plumpen als direkt fratzenhaften Eindruck.

Wahrscheinlich aus den gleichen Gründen wie bei der Rachitis ist die Sella turcica bei der Frühform der PHK stark verändert, (Schalen-, Schüssel-, Schuhform), während sie bei der Spät-PHK und der MK bald normal, bald groß oder eher als klein geschildert wird.

Sehr viel Gewicht für die Differentialdiagnose von PHK und MK wird insbesondere von *Fanconi* und *Zellweger* auf das Aussehen der Wirbelkörper gelegt. Nach *Fanconi* ist «bei MK die periostale Ossifikation kaum, die enchondrale Ossifikation dagegen schwer gestört, während bei der PHK umgekehrt die periostale Ossifikation stärker in Mitleidenschaft gezogen ist. Sehr schön ist dies an den Wirbelkörpern zu sehen: bei MK ist die periostal weiterwachsende Mittelpartie kaum, die gegen die Zwischenwirbelscheibe enchondral wachsende obere und untere Partie schwer alteriert; bei der PHK ist umgekehrt die periostale Ossifikation in der Mitte der Wirbelkörper stärker gestört.»

Aber diese Unterscheidungsmerkmale von *Fanconi* können bei der Durchsicht der Gesamtliteratur *nicht als ausschlaggebend herangezogen* werden. Zeigt doch ein Fall von *Wiedemann* bei einer sichern Spät-PHK Wirbelbilder, wie sie *Fanconi* als typisch für die MK bezeichnet, und zeigen unsere beiden Früh-PHK-Fälle nicht die konkaven seitlichen Einbuchtungen und die konvexe obere und untere Begrenzungslinie, wie sie *Fanconi* nach seinem Schema für die PHK verlangt! Gerade unser Fall 2 zeigt eher eine ovale Wirbelform, deren Zustandekommen nach den Ausführungen von *Fanconi* nicht zu erklären ist! (Abb. 4.)

Grob klinische Abweichungen in der Wirbelsäulenform sind differentialdiagnostisch nicht zu verwerten, da bei allen 3 Krankheitsbildern sowohl die nicht seltene Lordose als auch eine ankuläre und arkuäre Kyphose vorkommen können.

Von *Zellweger* wurden fernerhin die Form der Rippen und Diaphysen zur Differenzierung von PHK und MK herangezogen. Er wertet differentialdiagnostisch die breiten Rippen (Keulen- oder Ruder-Rippen) bei PHK gegenüber den normalen Rippen bei MK. Doch auch diese Differenzierung trifft nicht zu. So findet *Wiedemann* in seinem Spät-PHK nur mäßig verbreiterte Rippen, und die MK-Fälle von *Valentin*, *Dale* u. a. weisen ebenfalls breite

Rippen auf. Auch *de Rudder* schreibt deshalb über PHK und MK gemeinsam: «Sehr häufig finden sich ruderblattartig verbreiterte untere Rippen (etwa vom 7. bis 9. Rippenpaar an abwärts), während die oberen Rippen normal erscheinen.»

Auch die Differenzierung je nach Aussehen der Diaphysen, wie sie *Zellweger* entsprechend der Theorie *Fanconis* angibt, ist nicht zutreffend. Darnach sollte die PHK als vorwiegend periostale Ossifikationsstörung dicke Diaphysen, die MK als vorwiegend metaphysär-enchondrale Knochenwachstumsstörung schlanke Diaphysen zeigen. Schon *de Rudder* kommt zum Schlusse, daß bei der PHK die Diaphysen zuweilen wenig von der Norm abweichend, zuweilen zart, zuweilen dicker als normal ausgebildet sind. Interessant ist bei unserem Falle K. G. die Tatsache, daß die Diaphysen der obern Extremitäten ziemlich stark verdickt sind, diejenigen der untern Extremitäten dagegen fast als normal bezeichnet werden müssen.

Es ergibt sich somit die allgemeine Regel, daß die röntgenologischen Veränderungen der Diaphysen bei der Frühform der PHK am stärksten sind. Besonders kommt hier die Verkürzung und die Verdickung der Diaphysen mit dicker Corticalis häufiger vor, ein Perioststreifen findet sich nur selten. Bei der Spätform der PHK und der MK dagegen sind die diaphysären Veränderungen im allgemeinen nur wenig ausgeprägt, oder sie fehlen ganz.

Sehr viel differentialdiagnostischer Wert wurde auch auf den röntgenologischen Befund der Handwurzel gelegt.

Für die PHK kommt *Ullrich* nach Sichtung fast aller Mitteilungen bis 1942 zum Schlusse, daß die Knochenkerne der Handwurzel zwar etwas verspätet auftreten, daß aber ein erheblicher Ossifikationsrückstand in der Regel nicht vorhanden ist. Dagegen wird von den verschiedensten Autoren eine größenmäßige Rückständigkeit angegeben. Bei den MK-Fällen von *Morquio* selbst mit ihren stark überstreckbaren Handgelenken waren die Handwurzeln «vides», wobei allerdings röntgenologisch «de petites ombres insignifiantes» zu sehen waren (Fall 2, 8jährig), bei Fall 3 (15jährig) wird lediglich ein Ossifikationsrückstand erwähnt, während im Fall 4 «tous les os du carpe sont représentés, mais quelques-uns sont à peine manifestes et avec des lésions de rarification».

Unser Fall 1, ein sicherer Früh-PHK, zeigt dem oben gesagten gegenüber nicht nur eine größenmäßige Rückständigkeit in der

Anlage der Handwurzelkerne, sondern auch einen *starken Ossifikationsrückstand* (5-6 Handwurzelknochenkerne statt 9, siehe Abb. 2).

Aus dieser Gegenüberstellung der Verhältnisse bei der Verknöcherung der Kerne der Handwurzelknochen bei PHK und MK geht wohl ebenfalls mit aller Eindeutigkeit hervor, *daß weder ihre Größe noch ihre Zahl differentialdiagnostisch verwertet werden kann.*

Zu den epi-metaphysären Störungen, die ja bei Früh- und Spät-PHK und MK die präponderierende Rolle spielen, sei nur bemerkt, daß sie in allen 3 Krankheitsbildern im selben Maße ausgesprochen vorhanden sein können.

Zusammenfassend kommen wir somit zur Ansicht, daß die dysostotischen Symptome von PHK und MK röntgenologisch nicht differenzierbar sind.

B. Das Lipoidose-Syndrom.

Die klinische Differenzierung zwischen Früh- und Spätform der PHK wird nach dem Manifestationsalter des Lipoidose-Syndroms vorgenommen. Dieses tritt bei den Frühfällen in den ersten Lebensjahren auf und ist stark ausgeprägt, während bei den Spätfällen die klinische Manifestation zwischen dem 9. und 40. Jahr auftritt. Dies geht aus Tabelle I mit aller Deutlichkeit hervor.

Bei der MK fehlt definitionsgemäß ein klinisch feststellbares Lipoidose-Syndrom, es ist nur das Dysostose-Syndrom vorhanden. Als klinisch führendes und einwandfreies Zeichen des Lipoidose-Syndroms möchten wir die Cornealdystrophie in den Vordergrund stellen. Diese kann bei starker Ausbildung durch die Cornealtrübung, bei schwachem oder subklinischem Vorhandensein durch die von Wiedemann geforderte Spaltlampen-Untersuchung eindeutig festgestellt werden. Wir rechnen alle Fälle, welche eine Corneal-Dystrophie aufweisen, seien Leber und Milz normal oder vergrößert, der PHK zu. Diejenigen Fälle aber, welche weder eine Corneal-Dystrophie noch eine Hepatosplenomegalie aufweisen, diagnostizieren wir als MK, da wir ja, wie schon oben erwähnt, aus dem Dysostose-Syndrom weder klinisch noch röntgenologisch eine Differenzierung treffen können.

Nun scheint uns aber diese Zurechnung eines Falles zur Spät-PHK oder zur MK an Hand des Vorliegens oder Fehlens des Lipoidose-Syndroms äußerst fragwürdig zu sein, besonders darum,

weil, wie schon angeführt, das Manifestwerden des Lipoidose-Syndroms ein über Jahre, ja sogar Jahrzehnte lang dauernder Vorgang sein kann.

Diese späte Manifestation der Lipoidose bei der Spätform der PHK, bei weitgehender Übereinstimmung des Habitus und der röntgenologischen Befunde mit der MK machen es ferner verständlich, daß sowohl unter Geschwistern ein Fall als MK, ein anderer mit bereits bestehender Hornhauttrübung als PHK beschrieben werden kann. *Wiedemann* betont deshalb, daß in jedem Fall von MK eine Spaltlampenuntersuchung vorgenommen werden soll, um einen Spätfall der PHK «auszuschließen». In der Sippe von *Schinz* wurde die Cornealtrübung in einem Fall zwischen dem 30. und 33. Jahr, im andern Fall erst mit etwa 40 J., im Fall von *Scharf* erst mit 28 J. manifest. In einer von *Grebe* beschriebenen Sippe war die Corneal-Dystrophie beim ältesten, 30jährigen Patienten vorhanden, fehlte aber bei den jüngern 7- bis 24jährigen Geschwistern.

Ebenfalls kann differentialdiagnostisch zwischen Spät-PHK und MK die Hepatosplenomegalie nicht herangezogen werden. So finden wir auf Tabelle I bei den meisten Spät-PHK-Fällen keine Leber- und Milzvergrößerung, bei selbstverständlich immer vorhandener Corneal-Dystrophie; bei den MK-Fällen weder Leber- und Milzvergrößerung noch Cornealdystrophie.

Alle diese angeführten MK-Fälle waren noch relativ jung. Es kann darum nicht gesagt werden, ob evtl. in einem spätern Zeitpunkt das eine oder andere der Lipoidose-Zeichen sich nicht doch noch manifestieren wird! Bei der heutigen Nomenklatur ist es somit ohne weiteres möglich, daß sich der eine oder andere MK-Fall im Laufe der Jahre in einen Spät-PHK verwandelt.

Von mehreren Autoren wird zur Differenzierung auch das Vorliegen eines Intelligenzdefektes herangezogen. Wie steht es mit diesem Symptom? Schon ein Früh-PHK kann mit normaler Intelligenz, wie z. B. im Fall *Liebenams* und in unserm Fall 1, einhergehen. Die Spät-PHK zeigt im allgemeinen (außer z. B. bei einem Fall von *Schinz*) normale Intelligenz, und für die MK-Fälle gilt dasselbe. Nur beim Geschwisterpaar von *Zellweger* finden wir MK gemeinsam mit Oligophrenie. Aus diesen Beispielen ist ersichtlich, daß der Zustand der Intelligenz keinen differentialdiagnostischen Wert hat, besonders auch deshalb nicht, weil offenbar die Manifestation der Erkrankung des Gehirns, bedingt durch den Phänotypus, zeitlich sehr verschieden ist.

Wir halten somit fest, daß keine pathogenetische Differenzierung in Spät-PHK oder MK getroffen werden kann, indem man sich nur auf Vorhandensein oder Fehlen eines Lipoidose-Symptoms stützt, welches vielleicht erst mit 40 Jahren manifest wird.

Wir kommen deshalb an Hand all der angeführten differential-diagnostischen Momente zum Schlusse, daß die MK von der PHK, insbesondere von der Spät-PHK weder skelett-röntgenologisch noch wegen der zum Teil zeitlich sehr späten Manifestation des Lipoidose-Syndroms, als Morbus sui generis differenziert werden kann. Wir fassen die MK als eines der Zustandsbilder des Gargoylismus auf, welches im Gegensatz zu Früh- oder Spät-PHK ohne klinisch feststellbares Lipoidose-Syndrom einhergeht.

Was die Nomenklatur betrifft, ist zu sagen, daß keine der heute gebräuchlichen Bezeichnungen die volle Symptomatik erfaßt oder dem ursprünglichen Autoren gerecht wird. Am besten ist es wohl, die verschiedenen gebräuchlichen Namen zu kennen und das neutrale «Gargoylismus» für die drei geschilderten Zustandsbilder zu gebrauchen.

Nach unserer Auffassung unterteilen wir also:

- | | | |
|--------------|---|---|
| Gargoylismus | { | <ul style="list-style-type: none"> a) Frühform des Gargoylismus (Synonym: Frühform der Dysostosis multiplex Pfaundler-Hurler) b) Spätform des Gargoylismus (Synonym: Spätform der Dysostosis multiplex Pfaundler-Hurler) c) Gargoylismus ohne klinisch manifestes Lipoidose-Syndrom.
(Synonym: Morbus Morquio) |
|--------------|---|---|

VI. Ätiologie und Pathogenese.

Die PHK wie die MK werden heute allgemein als recessive Erbkrankheiten aufgefaßt. Wir finden auffällig häufig Verwandten-ehen, so bei der Frühform 8, bei der Spätform 5 und bei der MK 3mal, dazu kommen häufige Geschwisterbeobachtungen, die wir bei der Frühform in etwa 17 Familien mit ungefähr 40 erkrankten Kindern antreffen. Genaue Zahlen anzugeben ist nicht möglich, weil sich die anamnestischen Daten verschiedener Publikationen nur auf unsichere Aussagen der Angehörigen stützen können. Eineiige, konkordante Zwillinge wurden von *Hucknall* und *Neale* bei MK, zweieiige, diskordante von *Liebenam* bei der Frühform der PHK beschrieben.

Interessant ist der Vergleich der Geschwisterfälle in bezug auf die verschiedenen Erkrankungsformen. Wenn wir uns auf jene

Beobachtungen beschränken, wo alle erkrankten Kinder genau klinisch untersucht werden konnten, so finden wir in keiner Familie Früh- und Spätform zusammen, während Spätform bei den ältern und MK bei den jüngern Mitgliedern innerhalb einer Sippe aus oben erwähnten Gründen wiederholt beschrieben wurde. Immerhin ist auffällig, daß das mit 8 J. gestorbene, «knochenkranke» Kind der *Schinzschen* Familie erst mit 6 J. gehen lernte, so daß es sich hier möglicherweise um eine Frühform handelte (2 weitere Geschwister = sichere Spätfälle).

Die Krankheit beschränkt sich nicht auf die weiße Rasse. *Engel* beschreibt ein chinesisches Geschwisterpaar mit der Frühform der PHK, *Strauss* beobachtete diese bei Negern.

Es bleibt also weiteren Familienbeobachtungen vorbehalten, die Beziehungen zwischen PHK und MK weiter aufzuklären. Da es sich um polysymptomatische Krankheitsbilder mit sehr großer Variabilität der einzelnen Veränderungen handelt, halten wir es mit *Schinz* für wahrscheinlich, daß sie alle auf der pleiotropen Wirkung eines einzigen Gens beruhen, die zu phänisch weitgehend ähnlichen Zustandsbildern führen.

Darum finden wir in klinischer Hinsicht die MK von der Spätform der PHK, die noch keine Lipoidosemanifestation aufweist, nicht unterscheidbar, weiter finden wir entsprechend der Schwere der Entwicklung von Dysostose- und Lipoidose-Syndrom fließende Übergänge zur Frühform der PHK.

Alle 3 Zustandsbilder des «Gargoylismus» sind nach dem dysostotischen Leitsyndrom für eine einstweilen etwas Ordnung bringende Einteilung der Dysostosis enchondralis epimetaphysaria, wie sie die Einteilung von *Catel* und *Fanconi* ergibt, zuzurechnen. Dahin gehört ja auch der heute pathogenetisch abgeklärte renale Zwergwuchs, die Cystin-Krankheit. Ebenfalls hieher gehören der Morbus Silfverskiöld, der Morbus Jansen und die Pléonostéose Léri, um nur die meistbeschriebenen epimetaphysären Dysostosen zu erwähnen, wobei es uns allerdings wahrscheinlich scheint, daß auch wenigstens gewisse dieser in der Literatur beschriebenen «einheitlichen» Krankheitsbilder einem der 3 Zustandsbilder des Gargoylismus zuzuordnen sind.

Was nun die Pathogenese der PHK und der MK betrifft, weisen die allerdings spärlichen, auf Seite 172 erwähnten Befunde über pathologische Lipoideinlagerungen in den verschiedensten Geweben darauf hin, daß wir es beim PHK mit einer konstitutionellen

Lipidstoffwechselstörung zu tun haben, welche durch eine *celluläre, intermediäre Dysfunktion des Lipidstoffwechsels* erklärt werden muß, wobei allerdings die Dysfunktion in den verschiedenen Organsystemen eine sowohl zeitlich wie auch quantitativ verschieden starke ist. Es ist dies eine Parallele zu den Phosphatid-Stoffwechselstörungen, dem Morbus Gaucher, dem Morbus Niemann-Pick und dem Morbus Tay-Sachs, wie dies *Th. Baumann* für die 2 letzteren Krankheiten postuliert hat und wie dies die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von *Scheidegger* und die chemischen Untersuchungen von *Klenk* aufs eindeutigste bewiesen haben.

Den *zukünftigen* eingehenden Untersuchungen, insbesondere genauesten chemischen Organanalysen wird es vorbehalten bleiben, zu zeigen, welcher Art die zelluläre intermediäre Dysfunktion beim Gargoylismus ist. Aber auch hier erst wird die Entscheidung fallen, ob die Früh-PHK, die Spät-PHK und die MK (und andere erwähnte Zustandsbilder des Dysostosis epimetaphysaria) pathogenetisch wirklich einheitlichen Ursprunges sind, nämlich dadurch, ob sich einheitliche oder nichteinheitliche Lipoid-Befunde der Einlagerungsstoffe ergeben werden. Eine eingehende Diskussion darüber halten wir, bevor diese chemische Entscheidung gefällt wird, für unmöglich.

VII. Die Prognose.

Diejenige der Frühform der PHK ist stark getrübt durch die allgemeine Widerstandslosigkeit gegenüber Infekten. Als weitaus häufigste Todesursache werden infolgedessen Bronchopneumonien beschrieben. Wir finden in der Literatur keinen Frühfall, der das 20. Altersjahr überlebt hat, zudem ist die Säuglings- und Kleinkindermortalität bei den Geschwistern auffällig groß. Besser steht es bei der Spätform, wo wir aus der Literatur mehrere Beobachtungen zwischen dem 20. und 47. Altersjahr kennen. Über die Lebensfähigkeit der MK-Fälle können wir, wie oben erwähnt, keine Angaben erhalten, da keine älteren Patienten beschrieben wurden.

Die Kindersterblichkeit scheint aber hier nicht wesentlich erhöht zu sein.

Zusammenfassung.

1. Eingehende Beschreibung zweier Frühfälle von Gargoylismus mit typischem Dysostose-Syndrom wie auch voll ausgepräg-

tem Lipoidose-Syndrom. In Fall 1 ist bemerkenswert (7½j. Mädchen), daß trotz dem voll ausgeprägten Lipoidose-Syndrom das Kind *normal intelligent* ist, und daß die Verknöcherung der Handwurzelknochen nicht nur eine starke größenmäßige Rückständigkeit, sondern auch einen *zahlenmäßigen Ossifikationsrückstand* aufweist. Im Fall 2 ergab die Leber-Biopsie einwandfreie Lipoidspeicherung.

2. An Hand einer tabellarischen Gegenüberstellung je einiger verschiedener Fälle der Früh- und Spätform der Dysostosis multiplex Pfaundler-Hurler und der Morquioschen Krankheit werden die sehr geringen klinischen Unterschiede zwischen den 3 Krankheitstypen dargelegt. Es wird insbesondere darauf hingewiesen, daß skelettröntgenologisch die Spätform des Gargoylismus *nicht* vom Morbus Morquio differenziert werden kann und daß letzterer wegen des Fehlens des Lipoidose-Syndroms nicht als Morbus sui generis angesprochen werden darf. Wir fassen die 3 Zustandsbilder deshalb als etwas verschiedene und verschieden schwere Manifestation einer wahrscheinlich einheitlichen, rezessiven Erbkrankheit auf. Es handelt sich beim Gargoylismus um eine sehr variable, polysymptomatische Erkrankung, mit 3 klinisch besonders häufigen Verlaufsformen:

a) Die Frühform, charakterisiert durch frühe und schwere Ausprägung von Lipoidose- und Dysostose-Syndrom mit schweren Veränderungen von Epi-Metaphysen und oft starker Verdickung der Diaphysen.

b) Die Spätform. Das Lipoidose-Syndrom ist nur schwach ausgeprägt mit Verzögerung der Manifestation bis zum 40. J., während der Beginn der Manifestation des Dysostose-Syndroms zwischen Geburt und 9. Lebensjahr fällt. Die Epi-Metaphysen sind mittelschwer, die Diaphysen meist nur leicht betroffen.

c) Der Morquiosche Typ mit mittelschwerer Dysostose. Die Epiphysen sind stärker, die Metaphysen leicht und die Diaphysen oft kaum betroffen, jedes klinisch feststellbare Lipoidosesymptom fehlt.

3. *Es wird angenommen*, daß dem Gargoylismus pathogenetisch eine intermediäre, celluläre Dysfunktion des Lipidstoffwechsels zugrunde liegt, welche chemisch allerdings noch nicht exakt erfaßt werden konnte, da noch wiederholte, übereinstimmende chemische Organanalysen fehlen.

Summary.

Description of two typical cases of early gargoylism with quantitative and qualitative reduction of the carpal bones.

Typical cases of early and of late gargoylism, and of Brailsford-Morquio disease are compared and the difficulties of differential diagnosis explained. This goes particularly for the X-ray diagnosis.

For that reason the three clinical pictures are understood to be three different types of the same pleiotropical recessive inheritable disease where the differences consist only in the intensity of the symptoms and in the age at which they manifest themselves.

Résumé.

Description de 2 cas de gargoylisme précoce, avec retard d'ossification du carpe. En se basant sur un tableau comparatif de cas typiques tant de gargoylismes précoces et tardifs que de maladies de Morquio, les auteurs montrent la difficulté du diagnostic différentiel, impossible en particulier par la radiologie. Ils considèrent ainsi les 3 tableaux nosologiques comme 3 phénotypes différents d'une seule et même maladie héréditaire récessive de caractères pléiotrope, dans laquelle des différences ne se manifestent que dans l'intensité et l'âge d'apparition des troubles.

Literatur.

- Baumann, Th.: Klin. Wschr. 14, 1743 (1935). — Baumann, Th., Klenk und Scheidegger: Erg. Path. 30, 183 (1936). — Berkhan, O.: Arch. Anthrop. Braunschweig. 6, 8 (1907). — Besdziek, L.: Mschr. Kinderheilk. 76, 305 (1938). — Böcker, E.: Zschr. Kinderheilk. 63, 688 (1943). — Boldt, L.: Zschr. Kinderheilk. 63, 679 (1943). — Brailsford, J. F.: Am. J. Surg. 7 (1929). — Cockayne, E. A.: Proc. Roy. Soc. Med. 30, 104 (1936). — Comby, J.: Arch. Méd. Enf. 43, 279 (1940). — Davies, D. B., und J. Currier: Am. Med. Soc. 102, 2171 (1934). — Demoulin, P.: Acta Paed. Belg. 2, 199 (1948). — Ellis, R. B. W.: Arch. Dis. Childh. 15, 215 (1940). — Ellis, R. B. W., Sheldon und Capon: Quart. J. Med. 29, 29 (1936). — Engel, D.: Arch. Dis. Childh. 14, 217 (1939). — Fanconi, G.: Helv. Paed. Act. 3, 217 (1948). — Garrod, Batten und Thursfields: Diseases in Children 1933. — Grebe, H.: Erbarzt 1943. — Helmholtz, H. F., und Harrington: Amer. J. Dis. Childh. 41, 793 (1931). — Henderson, J. L.: Arch. Dis. Childh. 15, 201 (1940). — Hunter, C.: Proc. Roy. Soc. Med. 10, 104 (1917). — Hurler, G.: Zschr. Kinderheilk. 24, 220 (1919). — Jaccottet, M.: Annal. Paed. 160, 11 (1943). — Kny, W.: Zschr. Kinderheilk. 63, 366 (1943). — Kressler, R. J., und Aegerter: J. Ped. 12, 579 (1938). — Lahdensuu, L.: Mschr. Kinderheilk. 92, 340 (1943). — Liebenam, L.: Zschr. Kinderheilk. 59, 91 (1937). — McGregor, M. E.: Proc. Roy. Soc. Med. 40, 533 (1947). — Morquio, A.: Arch. Méd. Enf. a) 32, 129 (1929); b) 38, 5 (1935). — Müller, W.: Ftschr. Röntgenol. 59, 65 (1939). —

Neale, A. N., und Hucknall: Arch. Dis. Childh. 9, 51 (1934). — Pfaundler,; Hdb. d. Kinderheilk., Ergänzungsband. — Ross, J. R., Hawke und Brown: Arch. Dis. Childh. 16, 30 (1941). — Rudder, B. de: Zschr. Kinderheilk. 63, 407 (1943); Fortschr. Erbp. 6, 57 (1942). — Ruggles, H. E.: Am. J. Roentg. 25, 91 (1931). — Schinz, H. R.: Erbarzt 11, 22 (1943). — Schinz, H. R., und Furtwängler: Dtsch. Zschr. Chir. 207, 398 (1928). — Schlesinger, B., und Greenfield: Arch. Dis. Childh. 9, 1 (1934). — Schmidt, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. 100, 616 (1938). — Strauss, R., Merliss und Reiser: Am. J. Clin. Path. 19, 671 (1947). — Tuthill, C. R.: Arch. Neur. Psychiat. 32, 198 (1934). — Ullrich, O.: a) Erg. inn. Med. 63, 929 (1943); b) Zschr. menschl. Vererb. Konstitutionslehre 27, 651 (1944); c) Zschr. Kinderheilk. 54, 699 (1932); d) ibid. 55, 470 (1933). — Waardenburg, P. J.: Ophthalmologica 99, 307 (1940). — Wiedemann, H. R.: a) Zschr. Kinderheilk. 65, 670 (1948); b) Helv. Paed. Act. 4, 77 (1949). — Wolff, J.: Zschr. Menschl. Vererb. Konstitutionslehre 27, 682 (1938). — Zeeman, W. P. C.: Act. Ophthalm. Kopenhag. 20, 40 (1942). — Zellweger, H., und M. Schaichet: Helv. Paed. Act. 3, 208 (1948).
